



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/775584/2013  
EMA/H/C/000558

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Erbitux

## Cetuximab

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Erbitux. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Erbitux zu gelangen.

### Was ist Erbitux?

Erbitux ist eine Infusionslösung (Tropf in eine Vene), die den Wirkstoff Cetuximab enthält.

### Wofür wird Erbitux angewendet?

Erbitux wird zur Behandlung von metastasierendem Kolon- oder Rektumkrebs (Dickdarmkrebs) angewendet. „Metastasierend“ bedeutet, dass sich der Krebs auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat. Erbitux wird bei Patienten, deren Tumorzellen auf ihrer Oberfläche ein Protein – den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) – haben und (nicht mutierte) Wildtyp-Varianten einer Familie von Genen namens „RAS“ enthalten. Erbitux wird auf folgende Weise angewendet:

- zusammen mit Behandlungen gegen Krebs, bei denen Irinotecan zum Einsatz kommt;
- zusammen mit einer FOLFOX-Behandlung mit Oxaliplatin bei Patienten, die zuvor nicht behandelt wurden;
- allein, wenn eine Behandlung mit Oxaliplatin bzw. Irinotecan fehlgeschlagen ist und der Patient Irinotecan nicht verträgt.

Erbitux wird ebenfalls zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich angewendet. Diese Krebsarten befallen die Zellen der Mund- bzw. Rachenschleimhaut oder von Organen wie dem Kehlkopf (Larynx). Bei lokal fortgeschrittenem Krebs (wenn der Tumor gewachsen ist, aber sich nicht ausgebreitet hat) wird Erbitux in Kombination mit einer Strahlentherapie verabreicht. Bei rezidivierendem Krebs (wenn der Krebs nach vorangegangener Behandlung wiedergekehrt ist) oder bei metastasierendem Krebs wird Erbitux zusammen mit einer Kombination



von platinhaltigen Arzneimitteln gegen Krebs (einschließlich Arzneimitteln wie Cisplatin oder Carboplatin) angewendet.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

## Wie wird Erbitux angewendet?

Erbitux darf nur unter Aufsicht eines Arztes, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist, und in einer Umgebung verabreicht werden, in der Geräte zur Reanimation vorhanden sind. Vor der Verabreichung von Erbitux muss dem Patienten ein Antihistaminikum und ein Corticosteroid gegeben werden, um allergische Reaktionen zu verhindern. Außerdem müssen die Patienten mindestens eine Stunde lang nach Ende der Infusion auf sämtliche Anzeichen einer allergischen Reaktion engmaschig beobachtet werden.

Erbitux wird einmal pro Woche verabreicht. Die erste Infusion erfolgt in einer Dosierung von 400 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (berechnet anhand der Größe und des Gewichts des Patienten) über einen Zeitraum von zwei Stunden. Die nachfolgenden Infusionen in einer Dosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> werden über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben. Wenn Erbitux allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs verabreicht wird, wird es so lange gegeben, wie der Patient darauf anspricht. Bei der Anwendung in Verbindung mit einer Strahlentherapie wird Erbitux erstmals eine Woche vor Beginn der Strahlentherapie verabreicht und dann bis zu deren Abschluss gegeben.

## Wie wirkt Erbitux?

Der Wirkstoff in Erbitux, Cetuximab, ist ein monoklonaler Antikörper. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Antikörper (eine Proteinart), der speziell entwickelt wurde, um eine bestimmte Struktur (ein sogenanntes Antigen) im Körper zu erkennen und daran zu binden. Cetuximab wurde entwickelt, um an den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) zu binden, der sich auf der Oberfläche einiger Tumorzellen befindet. Der EGFR ist am Einschalten von Genen namens RAS beteiligt, die wiederum am Zellwachstum beteiligt sind. Durch das Anbinden an den EGFR verhindert Cetuximab dies in den Tumorzellen und trägt dazu bei, dass das Zellwachstum gestoppt wird. Zwischen 79 % und 89 % der Kolorektalkarzinome und mehr als 90 % der Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich haben den EGFR auf ihren Zelloberflächen.

## Wie wurde Erbitux untersucht?

Erbitux wurde in sechs Hauptstudien zu metastasierendem Kolon- bzw. Rektumkrebs untersucht:

- An zwei Studien nahmen 1 535 Patienten teil, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten. Dabei wurde die Wirkung von Erbitux als zusätzliche Gabe zu entweder Irinotecan oder Oxaliplatin (FOLFOX) untersucht; in einer dritten Studie wurde die Wirkung von Erbitux bei 1 630 Patienten als Zusatztherapie zu zwei Arzneimittelkombinationen untersucht, die beide Oxaliplatin enthielten und von denen eine FOLFOX ähnelte.
- Drei Studien wurden mit 2 199 Patienten durchgeführt, deren Krankheit sich bei einer vorangegangenen Behandlung mit Irinotecan, Oxaliplatin oder beiden zusammen verschlimmert hatte oder die diese Arzneimittel nicht vertrugen.

Bei Krebs im Kopf- und Halsbereich wurde Erbitux in zwei Hauptstudien untersucht:

- In der ersten Studie mit 424 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Krebs wurden die Wirkungen von Erbitux als Zusatzbehandlung zur Strahlentherapie untersucht.

- In der zweiten Studie mit 442 Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Krebs wurden die Wirkungen der zusätzlichen Verabreichung von Erbitux zu einer Kombination platinhaltiger Arzneimittel gegen Krebs untersucht.

In sämtlichen Studien wurde der Zeitraum bis zur Verschlimmerung der Krebserkrankung der Patienten bzw. ihre Überlebenszeit untersucht. In den meisten Studien wurden die Ergebnisse für Patienten mit Wildtyp-KRAS-Tumoren (Tumoren mit einer der Arten von RAS-Genen) und Patienten mit mutierten KRAS-Tumoren getrennt betrachtet. Darüber hinaus wurden in einer der Studien die Ergebnisse bei Patienten mit Tumoren, die Wildtyp-Formen sämtlicher RAS-Gene trugen, und bei Patienten mit Tumoren mit mutierten Formen beliebiger RAS-Gene getrennt betrachtet. Mutierte RAS-Gene (wie etwa KRAS) können das Wachstum der Tumorzellen stimulieren, ohne von dem EGFR eingeschaltet zu werden; in diesem Fall wäre Erbitux wahrscheinlich nicht sehr nützlich.

## **Welchen Nutzen hat Erbitux in diesen Studien gezeigt?**

In den Studien zum Kolon- oder Rektumkrebs zeigte Erbitux allgemein, dass es die Zeit bis zur Verschlimmerung der Krankheit bzw. die allgemeine Überlebenszeit bei den Patienten erhöhte:

- Bei Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, dauerte es bei den Patienten, bei denen die Tumoren Wildtyp-KRAS-Gene trugen, bis zur Verschlimmerung der Krankheit länger, wenn sie Erbitux zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Irinotecan erhielten (durchschnittlich 9,9 Monate im Vergleich zu 8,4 Monaten). Patienten, die Erbitux in Kombination mit einer oxaliplatinhaltigen Chemotherapie (FOLFOX) erhielten und bei denen die Tumoren Wildtyp-RAS-Gene trugen, lebten länger, ohne dass sich ihre Erkrankung verschlechterte, im Vergleich zu Patienten, die FOLFOX allein erhielten (durchschnittlich 12,0 Monate im Vergleich zu 5,8 Monaten). In der dritten Studie jedoch überlebten die Patienten mit Wildtyp-KRAS insgesamt 16,3 Monate, wenn Erbitux zu einer anderen oxaliplatinbasierten Behandlung hinzugefügt wurde, die FOLFOX ähnelte, im Vergleich zu 18,2 Monaten bei Patienten, die nur die oxaliplatinbasierte Behandlung erhielten.
- In der ersten Studie mit Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden RAS-Mutationen nicht untersucht; in den anderen beiden Studien dauerte es jedoch bei Patienten mit Wildtyp-KRAS-Tumoren bis zur Verschlimmerung der Krankheit länger, wenn sie Erbitux zusätzlich zu ihrer Behandlung erhielten. Bei Patienten, die weder auf Oxaliplatin noch auf Irinotecan angesprochen hatten, dauerte es bis zur Verschlimmerung der Krankheit mit Erbitux durchschnittlich 3,6 Monate, im Vergleich zu 1,9 Monaten bei den Patienten, die die beste Unterstützungsbehandlung (Behandlung der Symptome statt des Krebses an sich) allein erhielten. Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Oxaliplatin fehlgeschlagen war, betrug der Zeitraum bis zur Verschlimmerung der Krankheit mit Erbitux plus Irinotecan durchschnittlich 4,0 Monate, im Vergleich zu 2,6 Monaten bei den Patienten, die Irinotecan allein erhielten.

Bei lokal fortgeschrittenen Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich dauerte es bis zur Verschlimmerung der Krankheit länger, wenn Erbitux zusätzlich zu einer Strahlentherapie verabreicht wurde (durchschnittlich 24,4 Monate gegenüber 14,9 Monaten). Bei rezidivierendem oder metastasierendem Krebs im Kopf- und Halsbereich war die Überlebenszeit der Patienten länger, wenn sie Erbitux zusätzlich zu einer Kombination von platinhaltigen Arzneimitteln gegen Krebs erhielten (durchschnittlich 10,1 Monate gegenüber 7,4 Monaten).

## **Welches Risiko ist mit Erbitux verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Erbitux (beobachtet bei 1 von 10 Patienten) sind Hautreaktionen wie Ausschlag, Hypomagnesiämie (niedrige Magnesiumspiegel im Blut), leichte bis mittelschwere

Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion (wie Fieber, Schüttelfrost, Schwindel und Atemprobleme), Mukositis (Entzündung der Mundschleimhaut) sowie erhöhte Werte bei manchen Leberenzymen. Hautreaktionen wurden bei mehr als 80 % aller Patienten beobachtet. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Erbitux berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Erbitux darf bei Patienten mit mutiertem RAS oder bei denen der RAS-Status nicht bekannt ist, nicht zusammen mit einer oxaliplatinhaltigen Chemotherapie für metastasierendes Kolorektalkarzinom angewendet werden. Die vollständige Liste der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Bei der Infusion von Erbitux können schwerwiegende Reaktionen auftreten, daher müssen Patienten während der Verabreichung des Arzneimittels sorgfältig überwacht werden.

### **Warum wurde Erbitux zugelassen?**

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Erbitux gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

### **Weitere Informationen über Erbitux**

Am 29. Juni 2004 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Erbitux in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Erbitux finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Erbitux benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 12-2013 aktualisiert.